

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SIANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **59172444 A**(43) Date of publication of application: **29.09.84**

(51) Int. Cl

C07C103/52
A23L 1/22
C07C102/00(21) Application number: **58044447**(22) Date of filing: **18.03.83**(71) Applicant: **AJINOMOTO CO INC**(72) Inventor: **SUGIYAMA KATSUMI**
OZAWA TOSHIYUKI
NAGASHIMA SHINYA
UCHIDA YOSHINOBU(54) **DIPEPTIDE CRYSTAL AND ITS PREPARATION**

(57) Abstract:

NEW MATERIAL: α -L-Aspartyl-L-phenylalanine methyl ester II type crystal consisting of two kinds of crystals capable of being subjected to transition each other depending upon temperature, wherein one of them shows peaks of X-ray diffraction at least at 20.6°, 21.2°, 50°, and 11.1° diffraction angles, and the other shows peaks of X-ray diffraction at 15.2°, 11.1°, 19.6°, and 4.5° diffraction angles, measured by powder X-ray diffraction method using $\text{CuK}\alpha$ rays both have 23wt% equilibrium water content at 34°C at 78% relative humidity.

USE: A sweetening agent having low water absorption, easily being granulated, having improved storage

stability, flow properties, and handleability.

PREPARATION: α -L-Aspartyl-L-phenylalanine methyl ester (AP) I type crystal is dried at 380°C, to give AP II type crystal. An amount of AP I type crystal decomposed during drying at the temperature is extremely small.

COPYRIGHT: (C)1984,JPO&Japio

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—172444

⑤ Int. Cl.³
C 07 C 103/52
A 23 L 1/22
C 07 C 102/00

識別記号
1 0 3

庁内整理番号
6464—4H
7236—4B

⑬ 公開 昭和59年(1984)9月29日

発明の数 2
審査請求 未請求

(全 7 頁)

⑭ ジペプチド結晶及びその製造方法

⑯ 発明者 永嶋伸也
東京都大田区久が原1—22—4

⑰ 特 願 昭58—44447
⑱ 出 願 昭58(1983)3月18日

⑲ 発明者 内田義信
横須賀市小原台54—3

⑳ 発明者 杉山勝巳
川崎市中原区中丸子1155—2

㉑ 出 願 人 味の素株式会社
東京都中央区京橋1丁目5番8号

㉒ 発明者 小澤敏之
神奈川県中郡二宮町二宮1330

㉓ 代理人 弁理士 田中政浩

明 細 書

1 発明の名称

ジペプチド結晶及びその製造方法

2 特許請求の範囲

1 湿度に応じて相互に転移する2種の結晶よりなり、Cu K α 線を用い、粉末X線回折法で測定した場合に、一の結晶は少なくとも20.6°、21.2°、5.0°及び11.1°の回折角度に回折X線のピークを示し、もう一の結晶は少なくとも15.2°、11.1°、19.6°及び4.5°の回折角度に回折X線のピークを示し、いずれの結晶も湿度34%、相対湿度78%における平衡水分量が3%以下であることを特徴とする α -L-アスパルテイル-L-フェニルアラニンメチルエステルⅡ型結晶

2 α -L-アスパルテイル-L-フェニルアラニンメチルエステルⅠ型結晶を80℃以上で乾燥することを特徴とする α -L-アスパルテイル-L-フェニルアラニンⅡ型結晶の製造方法

3 発明の詳細な説明

本発明は α -L-アスパルテイル-L-フェニル

アラニンメチルエステル(以下、APと略記する。)の新規な結晶及びその製造方法に関するものである。

APは近年好ましい甘味を有する甘味料として脚光を浴びている。このAPは熱に対する安定性が弱く、加熱すると容易にジクトピペラジン化して甘味を失ってしまう。例えば、80℃の溶液を5時間加熱すれば約20%のAPが分解される。そこで、APの製造においても製品化工程は常に60℃を越えないように管理されている。こうして得られる従来のAP結晶(Ⅰ型結晶)には湿度によって相互に転移する2種の結晶(Ⅰ_A型結晶及びⅠ_B型結晶)形があるが、いずれの結晶も吸湿しやすく、保存中に着色、分解を生じ、また、造粒性や粉体の流動性が悪い等の問題点があった。

本発明者らはこれらの問題点を解決するべく種々検討の結果、たまたま従来のⅠ型結晶、すなわち、Ⅰ_A型結晶又はⅠ_B型結晶を80℃以上で乾燥することによって相互に転移する新規な2種の結晶のいずれか一方又は両方の混合物が得られ、と

の新規な結晶は吸湿性が少なく、また、造粒しやすく、流動性及び保存安定性も良好であること、さらにⅠ型結晶を80℃以上で乾燥してもこの新規結晶を製造する際のAPの分解量が極めて少ないことを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、湿度に応じて相互に転移する2種の結晶、Ⅱ_A型結晶及びⅡ_B型結晶よりなり、Cu K α 線を用い粉末X線回折法で測定した場合に、Ⅱ_A型結晶は少なくとも20.6°、21.2°、5.0°及び11.1°の回折角度に回折X線のピークを示し、Ⅱ_B型結晶は少なくとも15.2°、11.1°、19.6°及び4.5°の回折角度に回折X線のピークを示し、いずれの結晶も湿度34℃、相対湿度78%における平衡水分量が3%以下であることを特徴とするAPⅡ型結晶と、APⅠ型結晶を80℃以上で乾燥することとを特徴とするAPⅡ型結晶の製造方法に関するものである。

実施例1で得られたⅡ型結晶の物性値を次に示す。

$$\text{Ⅱ}_B \text{ 型結晶} \quad [\alpha]_D^{20} = 16.0$$

(4) 水分量

Ⅱ_A型結晶は約0.9%～約3%程度であり、Ⅱ_B型結晶は約0.9%以下であって、この範囲内では湿度に応じて連続的に変化する。一方、Ⅰ_A型結晶は約6%以上であり、Ⅰ_B型結晶は約2%～約6%程度であって、この範囲内では湿度に応じて連続的に変化する。尚、通常の晶析で得られる湿結晶はⅠ_A型である。

(5) 吸湿性

各種のAP結晶を各50g宛トレイに仕分け、湿度34℃、相対湿度78%に保たれた恒温恒湿室内に放置して水分の経時変化を測定した結果を第5図に示す。図中、丸印は測定開始時にⅡ_B型結晶を、×印はⅡ_A型結晶を、そして三角印はⅠ_B型結晶を、それぞれ用いた場合をそれぞれ示している。

(6) 結晶転移

前項の吸湿性テストにおける48時間後の各結晶について、粉末法でX線回折を測定したところ、下表に示す結晶に変化していた。

(1) X線回折

Cu K α 線を用い粉末X線回折法で測定した、Ⅱ_A型結晶のX線回折図形を第1図に、Ⅱ_B型結晶のX線回折図形を第2図に、従来のⅠ_A型結晶のX線回折図形を第3図に、そしてⅠ_B型結晶のX線回折図形を第4図にそれぞれ示す。

図から明らかな如く、Ⅱ_A型結晶における20.6°、21.2°、5.0°及び11.1°の回折角度にあらわれるピーク、並びにⅡ_B型結晶における15.2°、11.1°、19.6°及び4.5°の回折角度にあらわれるピークはいずれもⅠ_A型結晶及びⅠ_B型結晶にないところから、Ⅱ_A型結晶及びⅡ_B型結晶はこれらの回折X線によってⅠ_A型結晶と区別することができる。

(2) 融点

Ⅱ _A 型結晶	163℃(分解)
Ⅱ _B 型結晶	171℃(分解)
Ⅰ _B 型結晶	172℃(分解)

(3) 旋光度

Ⅱ _A 型結晶	$[\alpha]_D^{20} = 15.9$
Ⅱ _B 型結晶	$[\alpha]_D^{20} = 16.1$

測定開始時(水分)	48時間後(水分)
Ⅰ _B 型(4.1%)	Ⅰ _A 型(9.8%)
Ⅱ _A 型(2.7%)	Ⅱ _A 型(2.9%)
Ⅱ _B 型(0.4%)	Ⅱ _A 型(2.8%)

(7) 保存安定性

各種のAP結晶0.7～1.2gを100ml容のガラスサンプルに封入して55℃と80℃の恒温槽に保存し、APの残存率をアミノ酸アナライザーで測定した結果を下表に示す。

55℃保存

AP結晶		AP残存率%		
結晶形	水分	0日	45日	75日
Ⅰ _B 型	4.2%	100%	94%	72%
Ⅱ _B 型	0.4	100	99	100
Ⅱ _A 型	2.9	100	100	100

特開昭59-172444(3)

80℃保存

AP 結晶		AP 残存率 %		
結晶形	水分	0日	32日	50日
I ₁ 型	4.1%	100%	74%	40%
II ₁ 型	0.4	100	100	100
II _A 型	2.7	100	99	98

(8) 流動性

結晶形	カール流動度 [R]*
II _A	213
II _B	231
I ₁	18.2

$$* R = 39.017 + 78.485 \left(\frac{v_g}{v_q} \right) - 69.445 \sin \theta$$

 v_g : 見掛け比容 v_q : 実比容 θ : 安息角

(9) 造粒性

(例1)

遠心分離機で固液分離したAPの晶泥を気流乾燥機で2～3秒間乾燥した後100℃の恒温乾燥器中に2時間放置して得たII₁型のAP結晶粉末600gに水323gを加えてニーダーで15分間混捏し(混和物水分量35%)、その混和物を2.0%径のスクリーンで押出し造粒した。この造粒物を85℃の熱風を用いた流動乾燥機で乾燥してAPの乾燥造粒物を得た。

一方、比較のために、I₁型結晶粉末600gに水291gを加えて混和し(混和物水分量35%)、同様に造粒、乾燥処理を行なった。

得られた結果を下表に示す。

粗比容 : JIS K6721 カサ比重測定器で測定した。

数値は100ccの円筒容器に充填した内容物の重量に対する容積比で表わしてある。

密比容 : パウダーテスター(細川鉄工(株)製)のタッピング装置を用い、3分間に150回タッピングして測定した。数値は粗比容の場合と同様である。

分散性及び溶解性 :

AP 0.05gを60℃の温水150ml中に攪拌しながら投入し、APが水中に分散するまでの時間(分散性)及び完全に溶解するまでの時間(溶解性)を測定した。

上記の如く、II₁型結晶の場合には、形状の整った顆粒が得られ、その溶解性は原料粉末よりもはるかに向上し、かつ、飛散性が少なく流動性もよいため取扱いやすい物性を有していたが、I₁型結晶の場合には造粒しにくく、乾燥時には造粒物がこわれて微粉化してしまった。

結晶形	溶解性	分散性	粗比容	密比容	造粒性	飛散性	安定性
II ₁ 型 (原料)	○	○	1.5	2.7	○	○	○
II ₁ 型 (造粒品)	○	○	2.2	2.6	○	○	○
I ₁ 型 (原料)	○	○	2.1	4.1	○	○	○
I ₁ 型 (造粒品)	○	○	2.1	4.1	○	○	○

(例2)

遠心分離機で固液分離したAPの晶泥を通気乾燥機を用い、熱風強度100℃、通気速度1m/secで乾燥し、排風湿度が96℃で一定値を示してから30分間静置せしめて得たⅡ_A型結晶を例1と同様にして造粒を行なった。

得られた結果を下表に示す。

結 晶	造 粒 性	造 粒 性	造 粒 性	造 粒 性	造 粒 性	造 粒 性
Ⅱ _A 型 (原料)	○	○	○	○	○	○
Ⅱ _A 型 (造粒品)	○	○	○	○	○	○
	α/g	α/g	α/g	α/g	α/g	α/g
	2.9	1.6	1.6	2.2	2.2	2.7
	秒	秒	秒	秒	秒	秒
	170	8	4	4	4	27

(例3)

Ⅱ_A型AP結晶粉末2.5kgに水1.4kgを加え(混合物水分量35%)、グラニ。レーター(富士産業(株)製)で混合造粒を行ない、造粒物を例1と同様にして流動乾燥機で乾燥した。一方、対照として、Ⅰ_A型結晶2.5kgに水1.3kgを加え(混合物水分量35%)、同様の方法で造粒及び乾燥を行なった。

得られた結果を下表に示す。

結 晶	造 粒 性	造 粒 性	造 粒 性	造 粒 性	造 粒 性	造 粒 性
Ⅱ _A 型 (原料)	○	○	○	○	○	○
Ⅱ _A 型 (造粒品)	○	○	○	○	○	○
Ⅰ _A 型 (原料)	○	○	○	○	○	○
Ⅰ _A 型 (造粒品)	○	○	○	○	○	○
	α/g	α/g	α/g	α/g	α/g	α/g
	2.7	1.0~1.2	1.0~1.2	2.60	2.60	2.60
	3.0	1	1	50	50	50
	秒	秒	秒	秒	秒	秒
	140	2~4	2~4	140	140	140

本発明の結晶はⅠ_A型とⅡ_B型の2種あるが、湿度に応じて容易に相互転移するところから類結晶が極めて近似しており、実質的に同一のグループに属するものと判断するに至り、まとめてⅡ型結晶と称することとした。このⅡ型結晶はⅠ_A型、Ⅱ_B型とも従来のⅠ型結晶、すなわちⅠ_A型及びⅠ_B型のいずれのものともX線回折パターンが全く異なり、平衡水分量も異なることから新規な結晶である。

本発明のⅡ型結晶はⅠ型結晶を80℃以上で乾燥することによって取得することができる。

APの製法は各種の合成法、醸造法など種々のものが知られているが、本発明の結晶はAPの製法によらず得られることはいうまでもない。Ⅰ型結晶はⅠ_A型であってもよく、Ⅰ_B型であってもよい。

乾燥温度は80℃以上であり、70℃ではⅡ型結晶が得られない。一方、APの分解の点で150℃以上にすることは好ましくなく、85～120℃程度が特に好適である。乾燥時間は結晶がⅡ型結晶に転移するまでであるが、例えば80℃の場合

合には通常6時間程度、90℃の場合には1時間程度でよい。

次に、後述する実施例1と同様にして中和晶析し、遠心分離後水洗して取得した結果を種々の温度で減圧乾燥し、乾燥温度及び時間と乾燥結晶の結晶形及びそこに含まれるジケトピペラジンの量を測定した。結果を下表に示す。

時間 温度	0.5時間	1時間	6時間	一夜
60℃	Ⅰ _A (Tr.)	Ⅰ _A (Tr.)	Ⅰ _A (Tr.)	Ⅰ _A (0.02%)
70℃	Ⅰ _A (Tr.)	Ⅰ _A (Tr.)	Ⅰ _A (Tr.)	Ⅰ _A (0.03%)
80℃	Ⅰ _A (Tr.)	Ⅰ _A (0.02%)	Ⅱ _A (0.05%)	Ⅱ _A (0.13%)
90℃	Ⅰ _A (0.01%)	Ⅱ _A (0.04%)	Ⅱ _A (0.12%)	Ⅱ _A (0.27%)
100℃	Ⅱ _B (0.03%)	Ⅱ _B (0.07%)	Ⅱ _B (0.35%)	Ⅱ _B (0.81%)

() 内結晶中ジケトピペラジン含有率

乾燥機は通常のものでよいが、滞留時間を比較的長くとれる方式例えば棚段乾燥機、通気乾燥機あるいは流動乾燥機などが好ましい。

スプレードライヤー、マイクロドライヤーなどの気流乾燥機では滞留時間が短くなるので適当でないが、これ等の乾燥機を使用する場合には、乾燥粉体を80℃以上に保持する装置例えばトラスディスクタイプ、パドルビータータイプ等の固体加熱器を乾燥機に連動することによりⅡ型結晶を得ることができる。

こうして得られたⅡ型結晶はそのまま製品としてもよく、さらに造粒してもよい。造粒する場合にも糊料等の結合剤を添加する必要はなく、Ⅱ型結晶の35～45%程度の水を吸着して一旦Ⅰ型結晶に変えて例えば押出し造粒機などで造粒し、これを再乾燥すればよい。再乾燥品はⅠ型結晶であってもよいが吸湿性などの点でやはりⅡ型結晶にしておくことが望ましい。この造粒法におけるポイントはⅡ型結晶からⅠ型結晶に転移する際に発現する粘結性を造粒に利用するところにある。

この粘結性は、溶解から再結晶する結晶転移プロセスにおいて、再結晶の際にすべ微細な樹枝状晶が析出し、それらが絡まり合っで見掛け上粘性を高めているものと考えられる。

本発明の結晶は、吸湿性が少なく、保存時に安定であり、造粒が容易である。さらに、流動性がよく、粉体の取扱性にもすぐれているなど種々の利点を有する。

以下、実施例を示す。

実施例1

AP糖醇塩の結晶3.7gを水500mlに常温で溶解せしめた後、10%炭酸ナトリウム溶液でpH5.0に中和し、AP結晶を析出せしめた。この結晶を遠心分離機によって分離し更に水洗した後、取得した結晶を2等分して、一方を70℃に調節した減圧乾燥器中で他方を90℃に調節した減圧乾燥器中で各々一夜乾燥し、1.8gの結晶A(70℃乾燥)と1.2gの結晶B(90℃乾燥)を取得した。これ等の結晶の粉末X線回折を測定した所、結晶AはⅠ_A型、結晶BはⅡ_B型の結晶構造を示した。

実施例 2

N-カルボベンゾキシ- α -L-アスパルタル-L-フェニルアラニンメチルエステル43gをメタノール-水(1:1)400mlに溶解せしめ、5%Pd-C触媒0.4gを用いて常圧下、55℃で4時間接触水素化して触媒を濾別した後、反応液を冷蔵庫中に一夜放置してAP結晶を析出せしめた。この結晶をスッチェにより回収し85℃に調節した恒置乾燥器中で6時間乾燥して23.4gの結晶を得た。この結晶の粉末X線回折を測定した所、II_B型の結晶型を示した。

実施例 3

実施例1で取得したAPのI_B型の結晶300gをシャーレに採り、これを80℃に調節した恒置槽中に一夜保存した後結晶の粉末X線回折を測定した。結晶はII_B型に移移していた。

実施例 4

AP500gをH₂O12Lに60℃で溶解し、攪拌下に於いて5℃まで冷却して結晶を析出せしめた後、結晶を遠心分離機によって分離し、湿結晶

677g(水分48.3%)を得た。この湿結晶500gを有効通気乾燥面積0.08m²の通気乾燥器に入れ、熱風温度90℃、風速1.0m/sの条件下で1時間乾燥を行った。尚終了時の排風温度は87℃で略一定湿度に達していた。

取得した結晶を粉砕し、粉末X線回折を測定した所、II_A型結晶を示した。

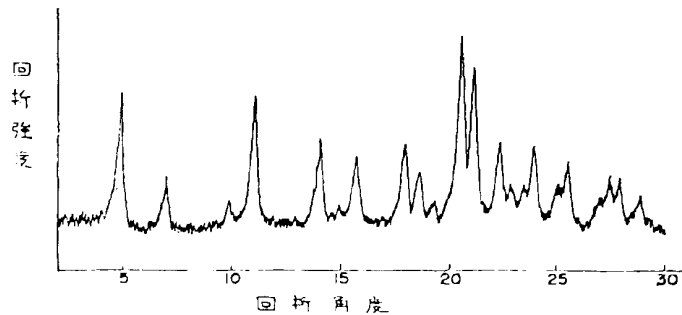
4 図面の簡単な説明

第1~4図は粉末X線回折法で測定したX線回折図形であり、第1図はII_A型結晶、第2図はII_B型結晶、第3図はI_A型結晶、そして第4図はI_B型結晶のものである。

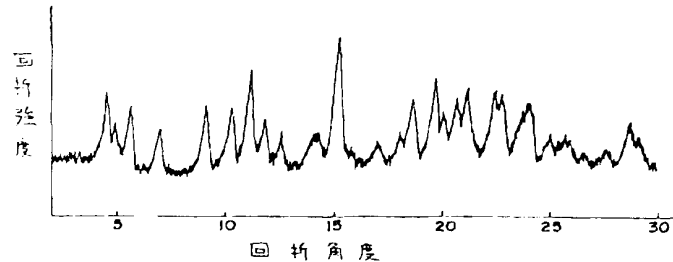
第5図は各結晶の吸湿性を測定した結果を示すものである。

特許出願人 味の素株式会社
代理人 弁理士 田中 政 浩

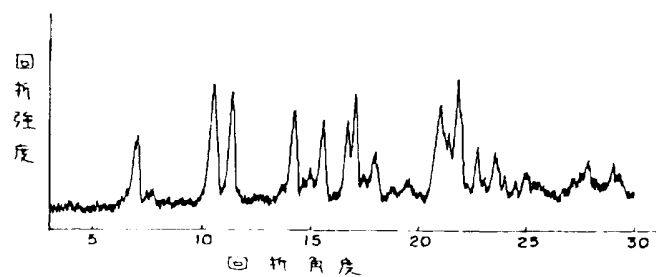
第 1 図



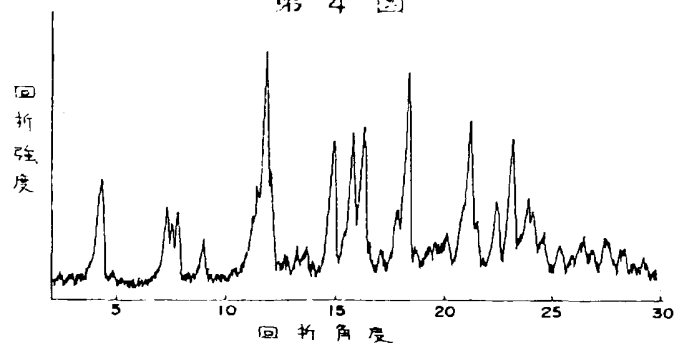
第 2 図



第 3 図



第 4 図



第 5 図

